

DOI: 10.15690/vramn884

Р.А. Керимов<sup>1</sup>, Б.Д. Сексенбаев<sup>2</sup>, О.В. Галимов<sup>3</sup>, Б.К. Нурмашев<sup>2</sup>, М.Е. Жантеев<sup>1</sup><sup>1</sup> Международный Казахско-Турецкий университет им. Х.А. Ясави, Туркестан, Республика Казахстан<sup>2</sup> Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, Шымкент, Республика Казахстан<sup>3</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация

# Группы крови по системе АВ0 и злокачественные новообразования ободочной и прямой кишки различных локализаций: ретроспективный анализ 1570 случаев заболевания

458

**Обоснование.** Детерминанты антигена, соответствующего групповой принадлежности крови по системе АВ0, неоднородно представлены в разных отделах толстого кишечника, обуславливая так называемый проксимально-дистальный градиент экспрессии. В подавляющем большинстве исследований по изучению связи между группами крови и колоректальным раком данная особенность не учитывалась. Возможно, это отразилось на том, что убедительные результаты работ в этом направлении до сих пор не были отражены в научных публикациях. Обоснованный подход к изучению связи между колоректальным раком и группами крови требует учета особенностей антигенного распределения в толстом кишечнике и, соответственно, локализации злокачественных опухолей в нем. **Цель исследования** — оценка возможной связи между группами крови по системе АВ0 и злокачественными новообразованиями, локализованными в различных отделах толстой кишки. **Методы.** Выполнено исследование по типу случай-контроль с ретроспективным изучением медицинской документации о случаях заболевания (случаи) и пациентах, неотягощенных им (контроли). Необходимые сведения были получены в областных онкологических центрах Южно-Казахстанской, Карагандинской, Восточно-Казахстанской и Мангистауской областей. В исследование включался каждый третий случай колоректального рака, зарегистрированный в 2011–2016 гг. Наличие ассоциации оценивалось при помощи критерия хи-квадрат. Для расчета отношения шансов (ОШ) использовалась мультиномиальная логистическая регрессия, которая учитывала влияние известных вмешивающихся факторов. Доли в выборках сравнивались при помощи t-критерия Стьюдента. Критический уровень статистической значимости ( $p$ ) принимался равным 0,05. **Результаты.** Сравнимые группы включали по 1570 пациентов. Половозрастной и этнический состав статистически значимо не отличался в обеих группах ( $p > 0,4$  для всех случаев сравнения). При соотношении распределений групп крови сравниваемых пациентов независимо от локализации злокачественного процесса значимых отличий не выявлено ( $p = 0,141$ ). Когда аналогичные расчеты были применены относительно отдельных локализаций опухоли, была показана ассоциация между I группой крови и злокачественными новообразованиями, локализованными в дистальных отделах ободочной кишки ( $p = 0,0002$ ). По результатам расчетов отношений шансов на возникновение изучаемого заболевания в левом фланге толстого кишечника (при помощи мультиномиальной логистической регрессии) были получены следующие результаты: 1,518 ( $p = 0,004$ ) для I группы крови, 0,781 ( $p = 0,099$ ) для II, 0,785 ( $p = 0,143$ ) для III и 0,965 ( $p = 0,884$ ) для IV. **Заключение.** Результаты данного исследования показали наличие статистической связи между I группой крови по системе АВ0 и новообразованиями, локализованными в дистальных отделах ободочной кишки.

**Ключевые слова:** антигены групп крови, злокачественные новообразования толстой и прямой кишки, ассоциация, отношение шансов.

(Для цитирования: Керимов Р.А., Сексенбаев Б.Д., Галимов О.В., Нурмашев Б.К., Жантеев М.Е. Группы крови по системе АВ0 и злокачественные новообразования ободочной и прямой кишки различных локализаций: ретроспективный анализ 1570 случаев заболевания. Вестник РАМН. 2017;72 (6):458–465. doi: 10.15690/vramn884)

## Обоснование

Антигены групп крови по системе АВ0<sup>1</sup> экспрессируются на поверхности клеточных мембран форменных элементов крови, эндотелия и эпителия; также они обнаружены в различных секретах организма. Данные субстраты играют важную роль в механизмах клеточной адгезии, иммунных реакций и мембранного сигнализирования. Было показано, что перечисленные процессы в той или иной мере участвуют в карциногенезе<sup>2</sup> [1]. Более того, М. Yuan и соавт. в своей работе показали, что детерминанты групп крови по системе АВ0 могут считаться

антигенами, вовлеченными в развитие онкологического процесса [2].

Вместе с тем исследования, направленные на изучение связи между различными онкологическими заболеваниями и группами крови, начались задолго до появления сведений, касавшихся биомолекулярных аспектов, — в середине XX в. Так, по результатам выполненных работ были опубликованы данные о некоторых корреляциях: показано, например, что рак желудка больше ассоциирован со II группой крови, чем с I [3]. Данные большого проспективного исследования В. Wolpin и соавт. свидетельствуют, что носители II, III и IV групп крови имели

<sup>1</sup> Система АВ0 предложена ученым Карлом Ландштейнером в 1900 г. В плазме крови человека могут содержаться агглютинины  $\alpha$  и  $\beta$ , в эритроцитах — агглютиногены А и В, при этом из белков А и  $\alpha$  содержится один и только один, то же самое — для белков В и  $\beta$ . Таким образом, существуют четыре допустимые комбинации:  $\alpha$  и  $\beta$  — I (0), А и  $\beta$  — II (А), В и  $\alpha$  — III (В), А и В — IV (АВ).

<sup>2</sup> Карциногенез (от лат. *carcinogenesis*) — возникновение и развитие злокачественной опухоли из нормальной клетки.

более высокий риск развития рака поджелудочной железы, чем лица с I группой [4]. Обнаруженные корреляции были вполне ожидаемыми в свете того, что поджелудочная железа и желудок содержат эпителиальную ткань, экспрессирующую агглютиногены групп крови системы АВ0, которые, как указывалось выше, играют определенную роль в карциногенезе. В этой связи ожидалось, что злокачественные новообразования другого гастроинтестинального эпителиального органа — толстого кишечника — продемонстрируют аналогичную связь. Однако, несмотря на наличие этиопатогенетических предпосылок ассоциации между колоректальным раком и группами крови, различные работы в данном направлении до сих пор не показали убедительных статистических данных в пользу данной связи. Так, Н. Khalili и соавт. наблюдали незначительную ассоциацию между III группой крови и раком толстой кишки, но эта связь была погранична с критическим уровнем статистической значимости и, по мнению самих авторов, могла быть обусловлена случаем [5]. Другие ученые показали, что распределение групп крови пациентов с данным заболеванием не отличалось от такового среди здоровых доноров крови [6, 7].

Несмотря на то, что результаты более ранних работ не показали явной связи между группами крови и колоректальным раком, мы считаем, что во многих исследованиях не учитывались некоторые важные особенности толстого кишечника. Так, в отличие от поджелудочной железы и желудка, для злокачественных новообразований которых была найдена определенная связь с группами крови, толстая кишка имеет большую протяженность, состоит из многих отделов, которые отличаются друг от друга антигенной структурой вдоль всей ее длины. Так, уже в 1985 г. было показано, что изначально ободочная кишка человеческого эмбриона экспрессирует на сво-

ей слизистой оболочке агглютиногены групп крови по системе АВ0 однородно по всей своей протяженности. Однако во взрослом состоянии данные субстраты отсутствуют в дистальной части толстой кишки, а их экспрессия сохраняется только в проксимальном отделе. Таким образом, распределение детерминант агглютиногена, соответствующего групповой принадлежности крови по системе АВ0, в толстом кишечнике взрослого здорового индивида формирует проксимально-дистальный градиент [2]. И, тем не менее, дистальные отделы ободочной кишки во многих случаях развития в них злокачественных новообразований реэкспрессируют данные антигены даже у взрослых с потерей вышеотмеченного градиента (как в фетальном кишечнике): это обстоятельство указывает на то, что мембранные детерминанты групп крови выступают в роли онкофетальных антигенов для левого фланга толстого кишечника.

В свете изложенных фактов можно предположить, что неоднородная экспрессия агглютиногенов групп крови по системе АВ0 может обусловить разную силу ассоциации между ними и злокачественными колоректальными новообразованиями в зависимости от локализации последних. Стоит отметить, что в большинстве исследований, проведенных в этом направлении, не учитывались локализации опухолей в толстом кишечнике. Данный аспект был принят во внимание лишь в небольших работах с умеренной статистической мощностью, что могло сказаться на изучении корреляции между группами крови и колоректальным раком без учета локализации злокачественного процесса и скрыть их возможные связи.

Настоящая работа нацелена дополнить результаты предыдущих публикаций, прежде всего посредством анализа изучаемой связи в свете неоднородного антигенного распределения в толстом кишечнике, впервые описан-

R.A. Kerimov<sup>1</sup>, B.D. Seksenbayev<sup>2</sup>, O.V. Galimov<sup>3</sup>, B.K. Nurmashev<sup>2</sup>, M.E. Zhanteyev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Republic of Kazakhstan

<sup>2</sup> South Kazakhstan State Pharmaceutical Academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan

<sup>3</sup> Bashkortostan State Medical University, Ufa, Russian Federation

## AB0 Blood Types and Malignant Colorectal Neoplasms of Different Location: A Retrospective Analysis of 1570 Cases

**Background:** AB0 blood type antigens are unequally expressed in different portions of the colon resulting in so-called proximal-distal gradient. In most research studies considering the link between blood types and colorectal cancer, this gradient has not been taken into account. In the present context the findings of such studies are not convincing, no evidence-based results are reflected in literature. Valid studies of this association require antigenic distribution of the colon and malignant tumor location to be taken into account. **Aim:** To assess the possible relation between AB0 blood type antigens and malignant tumors located in different parts of the large intestine. **Materials and methods:** We performed a case-control study with retrospective analysis of medical records on patients with the presented disease (cases) and patients who did not suffer from it (controls). Required data was obtained from regional oncological centers of South Kazakhstan, Karaganda, East Kazakhstan, and Mangystau regions. Every third case of colorectal cancer registered in 2011–2016 years was included in the survey. The studied association was estimated by means of a chi-square test. A multinomial logistic regression was used to calculate the odds ratio (OR) with confounding risk factors to be taken into account. Shares of the samples were compared by means of Student's t-test. A critical level of statistical significance (p-value) was considered to be 0.05. **Results:** Each group included 1570 patients. Gender, age, and ethnic distribution did not differ statistically in cases and controls ( $p > 0.4$  for all comparisons). When blood type distributions were compared between groups regardless of tumor locations, any significant difference was not revealed ( $p = 0.141$ ). When similar calculations were applied to specific parts of the large intestine, the association between O blood type and malignancies of distal portions of the colon was demonstrated ( $p = 0.0002$ ). When we calculate the odds ratio for the disease development in the colon parts (using a multinomial logistic regression), the following results were obtained: 1.518 ( $p = 0.004$ ) for O, 0.781 ( $p = 0.099$ ) for A, 0.785 ( $p = 0.143$ ) for B, and 0.965 ( $p = 0.884$ ) for AB blood types. **Conclusions:** The results of the present study revealed a statistical correlation between the O blood type and malignant tumors located in the distal portions of the colon.

**Key words:** blood group antigens, colorectal neoplasms, association, odds ratio.

(For citation: Kerimov RA, Seksenbayev BD, Galimov OV, Nurmashev BK, Zhanteyev ME. AB0 Blood Types and Malignant Colorectal Neoplasms of Different Location: A Retrospective Analysis of 1570 Cases. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72 (6):458–465. doi: 10.15690/vramn884)

ного три десятилетия назад, но до сих пор остающегося без должного внимания при проведении подобных исследований.

**Цель исследования** — оценка возможной связи между группами крови по системе АВ0 и злокачественными опухолями, локализованными в различных отделах толстой кишки.

## Методы

### Дизайн исследования

Выполнено исследование по типу случай-контроль с ретроспективным изучением медицинских записей о пациентах с изучаемым заболеванием (1-я группа) и пациентах, не отягощенных им (2-я группа). В основе анализа лежало сопоставление распределений групп крови больных с таковым у здоровых по данному заболеванию лиц. За нулевую гипотезу принималось положение о том, что рассматриваемые распределения в изучаемых группах не имели значимых отличий.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения/исключения для основной группы

Среди *критериев включения* в 1-ю (основную) группу с изучаемым заболеванием были гистологически верифицированные впервые установленные злокачественные новообразования толстой и прямой кишки, зарегистрированные в выбранных онкологических центрах в период 2011–2016 гг.; группы крови должны были быть определены в лабораторных условиях с использованием моноклональных антител; пациенты могли быть любого возраста, пола, этнической принадлежности.

Среди *критериев исключения* были случаи, когда злокачественный процесс колоректальной локализации являлся вторичным (прорастание из соседних органов, метастазы); первично-множественные злокачественные новообразования; пациенты с ранее проведенным химиотерапевтическим и лучевым лечением. Из обзора также исключались истории болезней, не содержащие анализируемые данные.

В соответствии с установленными критериями включения в основную группу входил каждый 3-й первичный случай рака толстой и прямой кишки, зарегистрированный в изучаемый период.

#### Критерии включения/исключения для контрольной группы

*Критерии включения.* Контрольная группа формировалась за счет данных амбулаторных карт поликлиник, заведенных на пациентов, не отягощенных онкологическими заболеваниями. В силу того, что в одних и тех же амбулаторных картах за определенный период могло регистрироваться несколько нозологий, провести целенаправленный отбор по каким-либо заболеваниям не представлялось возможным, поэтому пациенты контрольной группы могли иметь любой неонкологический диагноз, но должны были быть определенного возраста и этнической принадлежности (см. ниже). Группы крови амбулаторных пациентов определялись аналогичным образом, что и в онкологических центрах. Среди *критериев исключения* из контрольной группы был факт наличия диспансерного наблюдения в онкологическом центре; в контрольную группу также не включались пациенты, которые ранее проходили лечение по поводу онкологического заболевания, лица с установленными предраковыми состояниями (полипы кишечника, неспецифический

язвенный колит, болезнь Крона и др.). Таким образом, для основной группы, включавшей случаи злокачественных новообразований определенных локализаций, подбиралось тоже количество неонкологических пациентов, зарегистрированных в соответствующих географических регионах.

При наборе контрольной группы необходимо было учитывать некоторые ключевые факторы. Во-первых, каждый этнос имеет свойственное ему распределение групп крови, как правило, с преобладанием какой-либо из них. Во-вторых, подавляющее большинство пациентов с колоректальным раком было старше 50 лет. Именно поэтому во избежание смещений вследствие неоднородного распределения групп крови среди разных национальностей и влияния неоднородного возрастного состава формирование контрольной группы велось с учетом этих особенностей. Для этого вначале отбирались амбулаторные карты пациентов, соответствующих установленным критериям отбора, старше 50 лет, затем они распределялись по этническим подгруппам. Далее отбор из последних проводился механическим методом в зависимости от доли того или иного этноса в основной группе (с целью создания однородного этнического состава в сравниваемых группах и подгруппах). Дополнительно из контрольной группы были сформированы 4 подгруппы пациентов для сравнения с соответствующими локализациями злокачественного процесса основной исследовательской группы (для случаев новообразования определенной локализации случайным образом подбиралось такое же количество пациентов из контрольной группы). В силу того, что сравниваемые группы были практически однородными по этническому и возрастному составу, воздействие данных вмешивающихся факторов было минимизировано.

### Условия проведения

Данные для 1-й группы исследования были собраны из историй болезней онкологических центров Южно-Казахстанской (г. Шымкент), Карагандинской (г. Караганда), Восточно-Казахстанской (г. Усть-Каменогорск) и Мангистауской (г. Актау) областей. Указанные центры являются государственными лечебно-профилактическими учреждениями, обеспечивающими диагностическую, лечебную и консультационную помощь населению, проживающему в соответствующих областях. Коечный фонд составлял 50, 200, 215 и 342 места для центров Актау, Шымкента, Усть-Каменогорска и Караганды соответственно. Выбор данных центров основан с учетом географического расположения и численности населения (выбраны центры, обслуживающие наиболее густонаселенные области центрального, южного, восточного регионов Казахстана). Среди 4 областей западного региона была выбрана Мангистауская вследствие особенностей водоснабжения (жители данной области потребляют либо опресненную морскую, либо привозную воду из открытых источников).

Информация для 2-й (контрольной) исследовательской группы была получена на основе записей амбулаторных карт пациентов, не отягощенных онкологическими заболеваниями, из 1-й городской и центральной городской поликлиники Шымкента, из аналогичных поликлиник Усть-Каменогорска, Актау и Караганды.

### Продолжительность исследования

Исследование проводилось поочередно в каждом из четырех онкологических центров. Анализ проводился по историям болезней с изучаемой нозологией за период 2011–2016 гг. Исходя из того, что дизайн нашего исследова-

дования (случай-контроль) не подразумевал анализ развития процесса в течение времени (как это проводится в продольных или экспериментальных исследованиях), описание промежуточных контрольных временных точек не представлялось возможным.

### **Исходы исследования**

#### **Основной исход исследования**

Распределение (частота) групп крови по системе АВ0 среди пациентов основной и контрольной групп (в относительной и абсолютной шкалах).

#### **Дополнительные исходы исследования**

Распределение (частота) групп крови по системе АВ0 в разрезе изучаемых клинических и анамнестических показателей (пол, возраст, вес, этническая принадлежность, вредные привычки, фоновые заболевания) среди пациентов основной и контрольной групп (в относительной и абсолютной шкалах).

### **Анализ в подгруппах**

На первом этапе исследования сравнение распределений групп крови проводилось между основной и контрольной группами. Затем каждая группа была разделена на 4 подгруппы, которые соответствовали локализациям злокачественного процесса. Далее проводилось сравнение распределений групп крови между данными подгруппами.

В рамках проведенного исследования локализации опухолей классифицировались в соответствии с рекомендациями J. Bufill (1990), учитывающими эмбриогенетическое происхождение разных отделов ободочной кишки, выделяя при этом проксимальную (слепая кишка, восходящая, печеночный угол, проксимальные 2/3 поперечной) и дистальную (дистальная 1/3 поперечной, селезеночный угол, нисходящая и сигмовидная кишка) части. Выбор в пользу подобной классификации обусловлен, прежде всего, требованием к соблюдению не столько общепринятого анатомического деления, сколько учета проксимально-дистального градиента распределения антигенов системы АВ0. Проксимальная и дистальная части ободочной кишки дополнительно были разделены на 3 подотдела (по [7]). «Правый отдел» включал в себя слепую кишку и восходящую, «поперечный отдел» — печеночный угол, поперечную ободочную кишку и селезеночный угол, «левый отдел» включал нисходящую ободочную кишку и сигмовидную. Также был выделен отдел «прямая кишка», включавший в себя ректосигмоидный отдел и собственно прямую кишку. Таким образом, толстый кишечник был поделен на части, в которых наблюдается высокая, средняя и низкая степень экспрессии антигенов системы АВ0.

### **Методы регистрации исходов**

Вся информация для настоящего исследования извлечена из записей в медицинской документации соответствующих онкологических центров и поликлиник. Диагноз злокачественных новообразований толстой и прямой кишок основан на результатах гистологических исследований тканей, изъятых в результате хирургического вмешательства. Группы крови по системе АВ0 определялись в лабораториях онкологических центров и поликлиник с помощью моноклональных антител анти-А и анти-В (целиклоны анти-А и анти-В). При наличии агглютинации с целиклонами обоих типов (IV группа крови) проводился дополнительный тест с изотоническим раствором натрия хлорида для исключения неспецифиче-

ской агглютинации. Вес и рост измерялись стандартными методами во время первичного обращения пациентов в стационар или поликлинику. Этничность пациентов определялась по паспортным данным; наличие сахарного диабета и вредных привычек — на основании опроса, результаты которого были зафиксированы в историях болезней и амбулаторных картах.

### **Этическая экспертиза**

Решение на проведение исследования одобрено Локальной этической комиссией АО «Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия» (протокол заседания № 14 от 14 июня 2017 года).

### **Статистический анализ**

#### **Принципы расчета размера выборки**

Минимальный размер выборки рассчитывался по стандартной формуле, которая учитывает величину  $z$  (1,96 при 95% доверительном интервале, ДИ), стандартное отклонение (0,5) и диапазон ошибки ( $\pm 5\%$ ; 0,05).

#### **Методы статистического анализа данных**

Все расчеты проводились при помощи пакетов статистических программ MS Excel (2007) и SPSS (17 version). Количественные данные представлялись для таких переменных, как возраст и индекс массы тела, в виде непрерывных величин (средние и доли). Остальные анализируемые переменные (группа крови, пол, курение, сахарный диабет, этничность, локализация новообразования) представлялись как качественные переменные. Для проверки нулевой гипотезы рассчитывался критерий согласия хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Для сравнения долей обеих групп использовался  $t$ -критерий Стьюдента. Критический уровень статистической значимости ( $p$ ) принимался равным 0,05. Доверительные интервалы (95% ДИ) рассчитывались методом Уальда. Для оценки влияния известных вмешивающихся факторов была применена мультиномиальная логистическая регрессия, в которой в качестве зависимой переменной выступало наличие или отсутствие изучаемого заболевания, в качестве независимой — группа крови пациента; вмешивающиеся факторы: возраст, индекс массы тела, пол, курение, наличие сахарного диабета и этничность. При помощи данного метода были определены отношения шансов (ОШ) на возникновение изучаемого заболевания для каждой группы крови, скорректированные на влияние перечисленных вмешивающихся факторов.

## **Результаты**

### **Объекты (участники) исследования**

В качестве объектов исследования использовали истории болезней и амбулаторные карты пациентов обеих групп. В анализ было включено 1570 случаев колоректального рака и такое же количество пациентов из контрольной группы (доля женщин — 55 и 53,7%, средний возраст — 61,6 и 61,8 года для 1-й и 2-й групп соответственно; по 256, 527, 101 и 686 пациентов обеих групп было из Южно-Казахстанской, Восточно-Казахстанской, Мангистауской и Карагандинской областей соответственно). Этническое распределение в 1-й группе было представлено следующим образом: русские — 55,2%, казахи — 29,9%, другие — 14,9%; во 2-й — 54,8; 30 и 15,2% соответственно. Различия в обеих группах по половозрастному и этническому составу не были статистически значимыми ( $p > 0,4$  во всех случаях сравнения).



Таблица 1. Основные характеристики пациентов 1-й и 2-й групп

Показатель	Число случаев, %	
	1-я группа	2-я группа
<i>Возраст, лет</i>		
30–49	220 (14)	216 (13,7)
50–69	905 (57,6)	893 (56,9)
70–89	445 (28,4)	461 (29,4)
<i>Индекс массы тела, кг/м<sup>2</sup></i>		
Ниже нормы (<18,5)	147 (9,3)	160 (10,2)
Норма (18,5–24,9)	728 (46,4)	737 (46,9)
Выше нормы (>24,9)	695 (44,3)	673 (42,9)
<i>Курение</i>		
Да	546 (34,8)	458 (29,2)
Нет	1024 (65,2)	1112 (70,8)
<i>Сахарный диабет</i>		
Есть	150 (9,6)	118 (7,5)
Нет	1420 (90,4)	1452 (92,5)
<i>Пол</i>		
Мужской	706 (45)	734 (46,8)
Женский	864 (55)	836 (53,2)
<i>Этническая принадлежность</i>		
Казахи	470 (29,9)	473 (30,1)
Русские	866 (55,2)	862 (54,9)
Другие	234 (14,9)	235 (15)
Всего	1570 (100)	1570 (100)

Таблица 2. Группы крови по системе АВ0 среди пациентов 1-й и 2-й групп

Группа крови	1-я группа (%)	2-я группа (%)
I	549 (35)	517 (32,9)
II	520 (33,1)	515 (32,8)
III	392 (25)	411 (26,2)
IV	109 (6,9)	127 (8,1)
Всего	1570	1570

### Основные результаты исследования

Табл. 1 демонстрирует частоту анализируемых признаков в обеих группах исследования. Статистически значимые различия между пациентами с изучаемым заболеванием и пациентами контрольной группы были выявлены в отношении курения и наличия в анамнезе

сахарного диабета ( $p=0,0008$  и  $p=0,04$  соответственно), что впоследствии учитывалось при проведении многофакторного анализа. По остальным признакам (возраст, индекс массы тела, пол и этническая принадлежность) статистически значимых отличий между группами не обнаружено ( $p>0,3$  для всех случаев сравнений).

Частота групп крови представлена в табл. 2. Распределения обеих групп исследования статистически значимо не отличались друг от друга ( $p=0,141$ ).

Распределение групп крови в зависимости от локализации злокачественного новообразования представлены в табл. 3: найдено статистически значимое различие между распределениями основной и контрольной групп в отношении новообразований, локализованных в левом отделе ободочной кишки ( $p=0,0002$ ). При этом доверительный интервал исследуемой группы не перекрывал соответствующее значение контрольной группы для данной локализации злокачественного процесса. Доля I группы крови, рассчитанной для пациентов, имеющих новообразование в левом фланге ободочной кишки, статистически значимо превышала таковую, рассчитанную для всей группы с изучаемым заболеванием (42,6 и 35%;  $p=0,005$ ).

В табл. 4 представлены результаты мультиномиальной логистической регрессии, примененной отдельно для каждой группы крови пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями, локализованными в левом отделе ободочной кишки. В рамках данного анализа учитывались известные вмешивающиеся факторы. Табл. 4 отображает отношение шансов на возникновение заболевания для каждой из групп крови: ОШ 1,518 для I группы крови ( $p=0,004$ ), 95% ДИ не перекрывает единицу (1,146–2,011); 95% ДИ для ОШ, рассчитанных для остальных групп крови, включал единицу; кроме того, их значения не являлись статистически значимыми ( $p>0,099$  во всех остальных случаях).

### Дополнительные результаты исследования

Распределения групп крови внутри основной группы по дополнительно анализируемым переменным (возраст, индекс массы тела, курение, наличие сахарного диабета в анамнезе, пол и этническая принадлежность) не отличались от общего распределения групп крови ( $p$ -значение  $t$ -критерия варьировало от 0,18 до 1 для всех сравниваемых долей).

### Нежелательные явления

Данное исследование являлось наблюдательным аналитическим и не подразумевало наличия медицинского вмешательства со стороны исследователей, поэтому описать нежелательные явления, связанные с ними, не представляется возможным.

Таблица 3. Группы крови и различные локализации злокачественного новообразования в ободочной и прямой кишке (95% ДИ)

Группа крови	Правый отдел		Поперечный отдел		Левый отдел		Прямая кишка	
	Группа							
	1	2	1	2	1	2	1	2
I	67 (53,9–80,1)	66 (52,9–79,1)	42 (31,7–52,3)	38 (28–48)	180 (160,1–199,9)	138 (119,1–156,9)	260 (233,9–286,1)	275 (248,5–301,5)
II	79 (65,4–92,6)	69 (55,8–82,2)	34 (24,3–43,7)	37 (27–47)	119 (100,9–137,1)	142 (123–161)	288 (261,2–314,8)	267 (240,7–293,3)
III	47 (35,2–58,8)	55 (42,6–67,4)	37 (27–47)	35 (25,2–44,8)	88 (71,6–104,4)	106 (88,5–123,5)	220 (195,1–244,9)	215 (190,3–239,7)
IV	11 (4,7–17,3)	14 (6,9–21,1)	10 (4,1–15,9)	13 (6,3–19,7)	37 (25,6–48,4)	38 (26,5–49,5)	51 (37,4–64,6)	62 (47,2–76,8)
Всего	204		123		424		819	

**Таблица 4.** Результаты мультиномиальной логистической регрессии, примененной отдельно для каждой группы крови пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями, локализованными в левом отделе ободочной кишки

Показатель	p	Экспонента β, ОШ exp β	95% ДИ для exp β	
			Нижняя граница	Верхняя граница
I группа крови				
Возраст	0,642	1,003	0,991	1,014
ИМТ	0,801	0,997	0,976	1,019
Пол	0,142	1,243	0,930	1,661
Курение	0,053	0,726	0,525	1,004
Сахарный диабет	0,243	0,757	0,475	1,208
Этничность	0,683	0,957	0,775	1,181
Группа крови (0)	0,004	1,518	1,146	2,011
II группа крови				
Возраст	0,520	1,004	0,992	1,016
ИМТ	0,812	0,997	0,977	1,019
Пол	0,136	1,246	0,933	1,664
Курение	0,054	0,728	0,528	1,006
Сахарный диабет	0,232	0,753	0,473	1,199
Этничность	0,620	0,948	0,768	1,170
Группа крови (A)	0,099	0,781	0,582	1,048
III группа крови				
Возраст	0,515	1,004	0,992	1,016
ИМТ	0,762	0,997	0,976	1,018
Пол	0,121	1,257	0,941	1,678
Курение	0,047	0,721	0,522	0,996
Сахарный диабет	0,240	0,757	0,475	1,205
Этничность	0,729	0,963	0,781	1,189
Группа крови (B)	0,143	0,785	0,568	1,085
IV группа крови				
Возраст	0,505	1,004	0,992	1,016
ИМТ	0,796	0,997	0,977	1,018
Пол	0,128	1,252	0,938	1,670
Курение	0,051	0,726	0,526	1,001
Сахарный диабет	0,220	0,748	0,470	1,190
Этничность	0,671	0,956	0,775	1,178
Группа крови (AB)	0,884	0,965	0,599	1,555

Примечание. ОШ — отношение шансов, ИМТ — индекс массы тела.

## Обсуждение

### Резюме основного результата исследования

Результаты данного исследования подтверждают наличие статистически значимой связи между I группой крови системы АВ0 и новообразованиями, локализованными в дистальных отделах ободочной кишки.

### Обсуждение основного результата исследования

В 2009 г. В. Wolpin и соавт. опубликовали результаты большого проспективного исследования по изучению ассоциаций между группами крови по системе АВ0 и раком поджелудочной железы [4]. Было показано, что пациенты с I группой крови имели меньший риск развития злокачественного процесса в поджелудочной железе, чем пациенты с другими группами. Ранее I. Aird и соавт. в своем исследовании также показали обратную корреляцию между I группой крови и раком желудка

[3]. Это могло объясняться тем, что агглютиногены А и В (отсутствующие у носителей I группы крови) играют определенную роль в механизмах онкогенеза на поверхности клеточных мембран. Однако в отличие от данных исследований, результаты нашей работы, напротив, предполагают, что носители I группы крови были более ассоциированы со злокачественными опухолями дистального отдела ободочной кишки, чем остальные пациенты. Были ли противоречия в результатах наших исследований?

На данный вопрос поможет ответить механизм, который бы интерпретировал выявленную закономерность. Если процесс развития злокачественных новообразований в дистальных отделах ободочной кишки, представленный ниже, принять во внимание, то видимые на первый взгляд противоречия между результатами данного исследования и выводами других работ могут рассматриваться, напротив, как согласующиеся.

Независимо от наличия той или иной группы крови все люди являются носителями Н-антигена, который, в свою очередь, играет роль предшественника для агглютиногенов А и В. Данный предшественник превращается в определенный антиген под воздействием соответствующей гликозилтрансферазы (А или В) [8]. Однако носители I группы крови не имеют подобной ферментативной активности, и, как следствие, предшественник (Н-антиген) остается в их организме без изменений (на мембране эритроцитов не происходит формирования соответствующих карбогидратных групп).

В этой связи необходимо отметить, что в последние десятилетия было показано, что структурные изменения мембранных гликанов (к которым относятся антигены групп крови) на поверхности клеток предшествовали их неопластической трансформации. В данном случае аномальное гликозилирование мембранных карбогидратных групп связывалось с функцией поврежденной гликозилтрансферазы [9]. На этом основании можно предположить, что до развития опухоли в ободочной кишке гликозилтрансфераза носителей I группы крови обретает ферментативную активность, которая в свою очередь начинает трансформировать предшественник в антигены групп крови А и/или В, несовместимые для данных пациентов. Действительно, М. Yuan и соавт. показали, что опухоли толстой кишки у пациентов с I группой крови экспрессировали несовместимые для данных лиц антигены системы АВ0 уже на стадии перехода в злокачественный процесс [2]. Более того, подобная аномальная экспрессия была в 4 раза более интенсивной в дистальной (левой) части ободочной кишки, чем в ее проксимальных отделах (обычно проксимально-дистальный градиент экспрессии антигенов групп крови по системе АВ0 исчезает во время развития злокачественного процесса колоректальной локализации). При этом одновременная экспрессия антигенов А и В у пациентов с I группой происходила более чем в половине случаев. В работе сообщается, что нормальная слизистая оболочка толстой кишки выделяет агглютиногены групп крови только бокаловидными клетками, но во время развития злокачественного процесса они появляются и на поверхности эпителиальных клеток. Все вышеперечисленные обстоятельства предопределяют повышенное содержание агглютиногенов А и В на слизистой оболочке дистальной части ободочной кишки пациентов с I группой крови. Такой механизм может объяснить найденную в исследовании ассоциацию, ведь связь между данными антигенами групп крови и карциногенезом уже была продемонстрирована в некоторых исследованиях [1, 3, 4]. Кроме того, следует иметь в виду, что экспрессия несовместимых (для носителей I группы крови) агглютиногенов на слизистой оболочке кишечника способна запустить аутоиммунные процессы, что в свою очередь может стать предтечей хронических воспалительных заболеваний толстой кишки (патологическая выработка аутоиммунных антител или размножение аутоагрессивных клонов киллерных клеток против собственных тканей приводит к развитию аутоиммунного воспаления). Роль хронических воспалительных процессов в развитии колоректального рака была показана и неоднократно обсуждалась на протяжении последних десятилетий [10–12]. Это подкрепляет положение о том, что нарушение нормального взаимодействия ферментов (гликозилтрансферазы) с соответствующими мембранными гликанами может являться одним из триггерных механизмов развития злокачественных процессов в толстом кишечнике.

Как уже отмечено, многие исследования, направленные на изучение связи между группами крови и колорек-

тальным раком, не привели к каким-либо убедительным результатам. Так, Н. Khalili и соавт. в большом проспективном исследовании (104 885 участников) не наблюдали какой-либо значимой связи [5]. Однако ученые не принимали во внимание проксимально-дистальный градиент экспрессии антигенных детерминант групп крови в толстой кишке и не учитывали различные локализации опухоли (все случаи заболевания были подразделены лишь на прямую и ободочную кишку).

G. Slater и соавт. стали одними из немногих исследователей, которые в своей работе учли различные локализации процесса [7]. Авторы показали распределение групп крови среди пациентов с новообразованиями в отношении тех же локализаций, которые нашли отражение в настоящей работе: I группа крови также являлась преобладающей в левом отделе, но в отличие от нашей работы, данный результат не был статистически значимым. При этом следует учесть, что исследование G. Slater и соавт. включало вдвое меньше пациентов, что могло отразиться на статистической мощности [7]. Другое сходство наших результатов — превалирование II группы крови среди пациентов со злокачественными новообразованиями, локализованными в прямой кишке. Однако данный результат не достиг статистической значимости ни в одной из работ.

### Ограничения исследования

Представленное исследование могло иметь ограничения вследствие своей ретроспективной природы: можно было анализировать только те данные, которые были указаны в документации.

### Заключение

В подавляющем большинстве исследований, направленных на изучение связи между группами крови и колоректальным раком, не учитывались локализации злокачественного процесса в толстой кишке, которая, как известно, неоднородно экспрессирует антигены групп крови по системе АВ0. Те исследования, которые учитывали данный аспект, обладали сравнительно небольшими выборками и умеренной статистической мощностью. До сих пор не получено убедительных результатов о наличии рассматриваемой связи, несмотря на все этиопатогенетические предпосылки.

Следует учесть, что и в нашем исследовании, и в исследовании G. Slater и соавт. опухоли были распределены по локализациям на 4 крупных отдела — правую, поперечную, левую ободочную и прямую кишку. В этой связи имеет смысл проведение аналогичных исследований на уровне отдельных, более мелких сегментов толстого кишечника. Очевидно, что для достижения необходимой статистической значимости подобные исследования потребуют гораздо большего количества наблюдений.

Результаты нашего исследования (как и результаты других работ в данном направлении) показывают, что поиск ассоциации между группами крови и колоректальным раком без учета локализации злокачественного процесса является нецелесообразным. Напротив, изучение данной связи на уровне отдельных частей толстой кишки может выявить определенные закономерности. Так, результаты настоящего исследования демонстрируют наличие статистической связи между I группой крови по системе АВ0 и злокачественными процессами, локализованными в дистальных отделах ободочной кишки. Данная находка согласуется с описанными ранее патогенетическими механизмами, протекающими в толстом кишечнике во вре-

мя развития в нем злокачественных процессов, на уровне взаимодействия антигенов и связанных с ними ферментных систем. Дальнейшие работы в данном направлении будут полезны как для клинического использования (знание определенной группы крови может, например, в той или иной мере прогнозировать наиболее уязвимый участок толстого кишечника в развитии злокачественного процесса у пациента), так и для научного (проведение связи между развитием изучаемого заболевания и описанными ранее антигенными перестройками в толстой кишке поможет интегрировать знания об онкологическом процессе на разных уровнях).

### Источник финансирования

Данное исследование было выполнено только на личные средства авторского коллектива.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### Выражение признательности

Очевидно, что проведение данного исследования было бы невозможным без информационной поддержки руководителей и работников архива всех вовлеченных медицинских центров. Авторы данной статьи выражают благодарность доктору Нургали Орманову (онкоцентр в г. Шымкенте), доктору Жомарту Кенжалину, Марине Серикбаевой (онкоцентр в г. Усть-Каменогорске), доктору Нурлану Джариеву и Актолкын Джариевой (онкоцентр в г. Актау), доктору Муратбеку Жумакаеву и Косановой Розе (онкоцентр в г. Караганде).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Nakomori S. Antigen structure and genetic basis of histo-blood groups A, B and O: their changes associated with human cancer. *Biochim Biophys Acta*. 1999;1473(1):247–266. doi: 10.1016/S0304-4165(99)00183-X.
2. Yuan M, Itzkowitz SH, Palekar A, et al. Distribution of blood group antigens A, B, H, Lewis, and Lewisb in human normal, fetal, and malignant colonic tissue. *Cancer Res*. 1985;45(9):4499–4511.
3. Aird I, Bental HH, Roberts JA. A relationship between cancer of stomach and the ABO blood groups. *BMJ*. 1953;1(4814):799–801. doi: 10.1136/bmj.1.4814.799.
4. Wolpin BM, Chan AT, Hartge P, et al. ABO blood group and the risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(6):424–431. doi: 10.1093/jnci/djp020.
5. Khalili H, Wolpin BM, Huang ES, et al. ABO blood group and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(5):1017–1020. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-1250.
6. Halvorsen TB. ABO blood groups, rhesus types, and colorectal adenocarcinoma. A retrospective study of 747 cases. *Scand J Gastroenterol*. 1986;21(8):979–983. doi: 10.3109/00365528608996408.
7. Slater G, Itzkowitz S, Azar S, Aufses AH, Jr. Clinicopathologic correlations of ABO and Rhesus blood type in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1993;36(1):5–7. doi: 10.1007/bf02050293.
8. Dean L. *ABO Blood Group*. In: Pratt V, McLeod H, Dean L, et al., editors. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012 [cited 2017 Sep 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK100894/>.
9. Ashkani J, Naidoo KJ. Glycosyltransferase gene expression profiles classify cancer types and propose prognostic subtypes. *Sci Rep*. 2016;6:26451. doi: 10.1038/srep26451.
10. Boland CR. Chronic inflammation, colorectal cancer and gene polymorphisms. *Dig Dis*. 2010;28(4–5):590–595. doi: 10.1159/000320053.
11. Rubin DC, Shaker A, Levin MS. Chronic intestinal inflammation: inflammatory bowel disease and colitis-associated colon cancer. *Front Immunol*. 2012;3:107. doi: 10.3389/fimmu.2012.00107.
12. Hu T, Li LF, Shen J, et al. Chronic inflammation and colorectal cancer: the role of vascular endothelial growth factor. *Curr Pharm Des*. 2015;21(21):2960–2967. doi: 10.2174/1381612821666150514104244.

465

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Керимов Расим Азат-оглы**, магистр медицины, PhD докторант медицинского факультета Международного Казахско-Турецкого университета им. Х.А. Ясави

Адрес: 161200, Республика Казахстан, Туркестан, пр-кт Б. Саттарханова, д. 29, e-mail: kir-2004@list.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6156-0958>

**Сексенбаев Бахытжан Дерибалиевич**, доктор медицинских наук, профессор, ректор Южно-Казахстанской государственной фармацевтической академии

Адрес: 160019, Республика Казахстан, Шымкент, площадь Аль-Фараби, д. 1, тел.: +7 (7252) 40-82-08, e-mail: rektorukgma@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2556-2360>

**Галимов Олег Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета

Адрес: 450054, Уфа, проспект Октября, д. 71/1а, тел.: +7 (3472) 37-37-19, e-mail: galimovov@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4832-1682>

**Нурмашев Бекайдар Калдыбаевич**, PhD, ассоциированный профессор, проректор по научно-клинической работе Южно-Казахстанской государственной фармацевтической академии

Адрес: 160019, Республика Казахстан, Шымкент, площадь Аль-Фараби, д. 1, тел.: +7 (7252) 40-82-21, e-mail: bekaidar@bk.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3949-2543>

**Жантеев Мурат Ендыбаевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии, ортопедии и онкологии Международного Казахско-Турецкого университета им. Х.А. Ясави

Адрес: 161200, Республика Казахстан, Туркестан, проспект Б. Саттарханова, д. 29, e-mail: zhanteev1963@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5387-3476>